

10/5323/8

(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/037298 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 51/12

[DE/DE]; c/o INFIAI Institut für biomedizinische Analytik und NMR-Imaging GmbH, Gottfried-Hagen-Strasse 60-62, 51105 Köln (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011787

(74) Anwälte: SCHREIBER, Christoph usw.; Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Oktober 2003 (24.10.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 49 929.2 26. Oktober 2002 (26.10.2002) DE

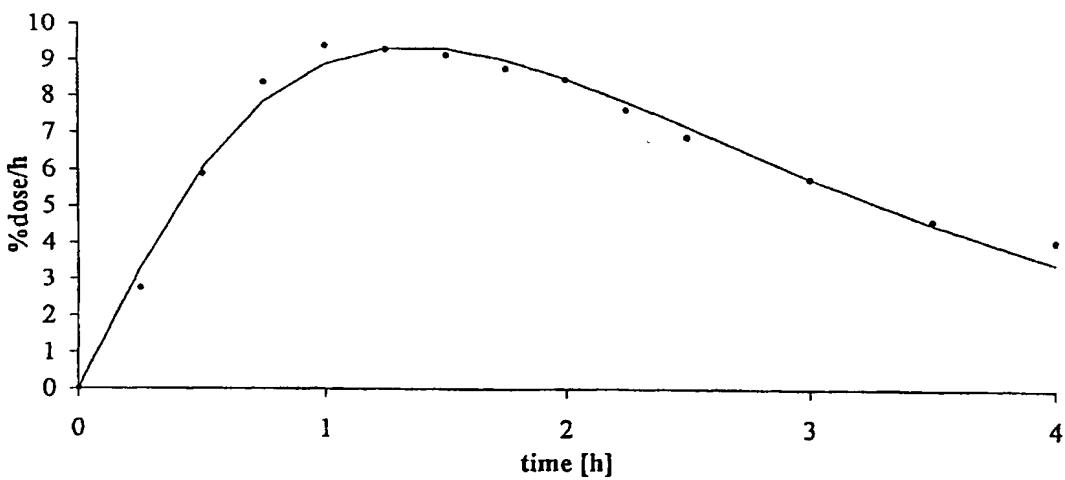
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): INFIAI INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE ANALYTIK UND NMR-IMAGING GMBH [DE/DE]; Universitätsstrasse 142, 44799 Bochum (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AYGEN, Sitke

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR DETERMINING GASTRIC EVACUATION USING A 13C-LABELLED TEST MEAL

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG DER MAGENENTLEERUNG MIT EINER 13C-MARKIERTEN TEST-MAHLZE



GEC	normal	delayed	very delayed	patient
$t_{1/2}$ (min)	> 2,9	2,9 - 2,5	< 2,5	3,05
$t_{1/2g}$	< 90	90 - 120	> 120	62
				17

(57) Abstract: The invention relates to a method for determining gastric evacuation by the oral application of a test substance and the measurement of the retention time in the stomach. According to said method, prior to and after the oral application of free ¹³C octanoic acid together with a standardised test meal, the increase in ¹³CO₂ in the exhaled respiratory air is determined.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/037298 A1



DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht*
- *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG DER MAGENENTLEERUNG MIT EINER
13C-MARKIERTEN TESTMAHLZ IT

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bestimmung der Magenentleerung durch orale Applikation einer Testsubstanz und Messung der Verweilzeit im Magen.

5 Der bisherige sogenannte "Goldstandard" dieser Bestimmung besteht darin, dass dem Patienten ein 99m Tc-Eiweiskolloid oral appliziert wird, woraufhin durch Radioscintigraphie festgestellt wird, wo sich dieses radioaktive Isotop befindet.

Dieser Test führt zu einer an sich unerwünschten radioaktiven Belastung der zu untersuchenden Person, so dass bisher auf eine Validierung der Testergebnisse 10 bei der gleichen Person unter gleichen Bedingungen verzichtet wurde. Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist, dass die Verweilzeit auch bei Gesunden erheblichen Schwankungen unterworfen ist, die unter anderem auch erklärt werden können durch die unterschiedliche Form des Magens. Weiterhin führen bereits 15 stärkere Bewegungen des Körpers zu einer Veränderung der Position des radioaktiven Markers und dabei zu falschen Ergebnissen.

Untersuchungen der Geschwindigkeit der Magenentleerung mit dem Salz der 14 C-Octansäure und 13 C-Octansäure mit einer Teilmahlzeit hat zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen geführt, die vor allem auch erhebliche Abweichungen aufwiesen, von den Werten, die nach dem "Goldstandard" ermittelt worden sind. 20 Als Testmahlzeit wurde dabei die 14 C-Octansäure oder 13 C-Octansäure als Salz in einem Omelettteig eingerührt und dann gebacken, wobei man davon ausging, dass ein solches Omelett bei gesunden Patienten innerhalb einer relativ kurzen Zeit soweit angedaut ist, dass es im Duodenum absorbiert wird; vgl. Ghoos et al., Gastroenterologie 1993; 104: Seiten 1640 bis 1647.

25 Da noch immer das Bedürfnis nach einem einfachen und für den Patienten weniger belastenden Bestimmungsverfahren zur Bestimmung der Magenentleerung

besteht, wurden jetzt weitere eingehende Untersuchungen durchgeführt, die zwar zu einer etwas besseren Korrelation der Werte mit dem "Goldstandard" führten, aber dennoch keineswegs befriedigend waren.

Erst die mehrfache Wiederholung dieses Testes beim gleichen Patienten mit verschiedenen Testmahlzeiten hat dann zu dem überraschenden Ergebnis geführt, dass es entscheidend darauf ankommt, dass die ¹³C-Octansäure in freier Form an das Protein eines Eigelbs gebunden ist und dabei nicht in Form eines Salzes mit einem anorganischen Kation gebunden sein darf. Die früheren Untersuchungen mit einem Omelett haben aber wegen der einfacheren Handhabung die ¹³C-Octansäure in Form des Natriumsalzes verwendet. Dabei hat man aber nicht erkannt und berücksichtigt, dass nur die freie Octansäure rasch an Eigelb gebunden wird. Die Ergebnisse mit dem Salz sind somit nicht vergleichbar. Weiterhin wurde nicht erkannt, dass die Reproduzierbarkeit erhöht ist, wenn die freie ¹³C-Octansäure an Eigelb und nicht an Eiweiß gebunden ist. Das Natriumsalz ist hingegen wasserlöslich und passiert deshalb den Magen schneller.

Die eingehenden weiteren Untersuchungen haben dann weiterhin zu dem Ergebnis geführt, dass bei Verwendung der freien ¹³C-Octansäure in an Eigelb gebundener Form eine optimale Andauung im Magen stattfindet, so dass bei gesunden Personen diese Testmahlzeit in relativ kurzer Zeit in den Duodenum abgeleitet wird, wo dann die ¹³C-Octansäure über das Portalsystem in die Leber transportiert und dort zu ¹³CO₂ oxidiert wird. Das so gebildete ¹³CO₂ wird dann in der ausgeatmeten Atemluft mittels IRMS gemessen. IRMS (Isotopic Ration Mass Spectrography) ist inzwischen die empfindlichste und beste Methode zur Bestimmung von ¹³CO₂ in der ausgeatmeten Atemluft.

Die optimierte Testmahlzeit besteht somit jetzt aus einem Spiegelei, in welches die freie ¹³C-Octansäure eingerührt wird, danach zusammen mit einer Scheibe Toastbrot, 5 bis 10 g Margarine oder Butter verzehrt wird, woraufhin 150 ml Wasser oder Kaffee getrunken werden. Die Menge an ¹³C-Octansäure beträgt im allgemeinen 40 bis 100 mg. Geeignet ist beispielsweise zu 99% angereicherte ¹³C-Octansäure der Firma Isotec, Miamisbrough, OH, USA. Dabei hat sich weiter-

hin gezeigt, dass auf die von Ghoos et al., Loc. Cit. geforderten aufwendigen körperbezogenen Umrechnungsfaktoren wie Bodyindex verzichtet werden kann, da diese bei der Berechnung der Magenentleerung eine wesentlich geringere Rolle spielen als der Schwankungsbereich zwischen der normalen - verzögerten 5 - stark verzögerten Magenentleerung. Beim erfindungsgemäßen Verfahren wird durch Änderung der Dosierung nur die Höhe der Kurve, nicht aber der zeitliche Verlauf der Metabolisierung und somit der Zeitpunkt der Maximierung beeinflusst. Aus den anliegenden Kurven und Daten vom Verlauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Ausscheidung bei fünf verschiedenen Patienten zeigt, dass bei normaler Magen- 10 entleerung das Maximum der $^{13}\text{CO}_2$ -Ausscheidung bei $> 2,9$ h und die Halbwertzeit bei < 90 min liegt (vgl. Nr. 1). Bei verzögterer Magenentleerung liegt das Maximum bei 2,9 bis 2,5 h und die Halbwertzeit zwischen 90 und 120 min (vgl. Nr. 2 und 3). Bei stark verzögterer Magenentleerung liegt das Maximum bei $< 2,5$ h und die Halbwertzeit bei > 120 min (vgl. Nr. 4). Bei einer etwas schnelleren 15 Magenentleerung liegt das Maximum bei $> 2,9$ h und die Halbwertzeit bei < 90 h (vgl. Nr. 5). Deshalb benötigt man drei bis vier Stunden zur Probennahme und zur optimalen Berechnung. Der Abstand der Probennahme ist optimal bei 15 min.

Diese Werte wurden bei den gleichen Patienten verglichen mit den Ergebnissen 20 der einmaligen Szintigraphie nach Siegel und zeigten nur eine relativ gute Übereinstimmung.

Wiederholung bei gleichen Patienten nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zeigte hingegen eine wesentlich bessere Übereinstimmung, was sich aus den obigen Erläuterungen erklärt.

25 Da es nur bei dem erfindungsgemäßen Verfahren möglich und zumutbar ist, beim selben Patienten den selben Test mehrfach durchzuführen, wurde erstmals festgestellt, dass die Reproduzierbarkeit sehr hoch ist und dass die Testergebnisse somit sehr viel enger beieinander liegen als es der Vergleich mit dem "Goldstandard" erwarten ließ. Die früher beobachteten Datenabweichungen von 30 Ergebnissen verschiedener Verfahren beruhen somit nicht unbedingt auf Fehlern

der Verfahren, sondern vielmehr auf Fehlerquellen beim "Goldstandard" und einer nicht optimierten Testmahlzeit.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist somit in mehrfacher Hinsicht dem "Goldstandard" überlegen: es wird auf die Applikation einer radioaktiven Substanz verzichtet, was beispielsweise bei schwangeren und stillenden Frauen sowie nicht zulässig ist. Weiterhin muss der Patient nicht ruhig zwischen den Messgeräten für Radioaktivität sitzen. Es genügt vielmehr, wenn er alle 12 Minuten Proben seiner Atemluft in Auffanggeräte einbläst. Hierfür sind beispielsweise die sogenannten Vakutainer® besonders geeignet. Diese Proben der ausgeatmeten Atemluft können dann in einem Zentrallabor mit der entsprechend empfindlichen IRMS-Ausrüstung gemessen und ausgewertet werden.

Abweichungen von normalen Zeiten der Magenentleerung können Hinweise liefern auf die verschiedensten Krankheiten wie Gastritis, gastrische Karzinome, Diabetes (Ketoacidose und Gastroparese), Hypothyroidismus, Uremie, Hyperkaliämie, Hypercalcemia, hepatisches Koma, Magenoperationen wie postoperativer Ileus, Vagotomie oder Resektion des Magens sowie neurologische Störungen des zentralen Nervensystems oder Schädigungen durch anticholinergische oder opoide Arzneimittel, trizyklische Antidepressiva etc. Eine zu schnelle Entleerung ist andererseits der Hinweis auf das Zollinger-Ellison-Syndrom, Vagotomie und Pyloroplastie/Antrectomie, Einfluss von Drogen wie Casaprid, Domperidone, Metoclopramid etc. Ungeeignet ist das erfindungsgemäße Verfahren eigentlich nur bei Erkrankungen von Leber oder Pankreas sowie bei Duodenum-Reflux. Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist hingegen, dass es wegen der unproblematischen Wiederholbarkeit auch zur Verlaufskontrolle von Therapien eingesetzt werden kann.

Es steht somit jetzt eine einfache, den Patienten wenig belastende und preiswerte Bestimmungsmethode zur Verfügung, die aus diesem Grund auch häufiger zur Anwendung kommen kann als der bisherige "Goldstandard".

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung der Magenentleerung durch orale Applikation einer Testsubstanz und Messung der Verweilzeit im Magen, dadurch gekennzeichnet, dass vor und nach der oralen Applikation von freier ^{13}C -Octansäure zusammen mit einer standardisierten Testmahlzeit der Anstieg von $^{13}\text{CO}_2$ in der ausgetatmeten Atemluft bestimmt wird.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Testmahlzeit besteht aus einem Spiegelei, in welches die freie ^{13}C -Octansäure eingerührt wird, danach zusammen mit einer Scheibe Toastbrot, 5 bis 10 g Margarine oder Butter verzehrt wird, woraufhin 150 ml Wasser oder Kaffee getrunken werden.

Figure 1

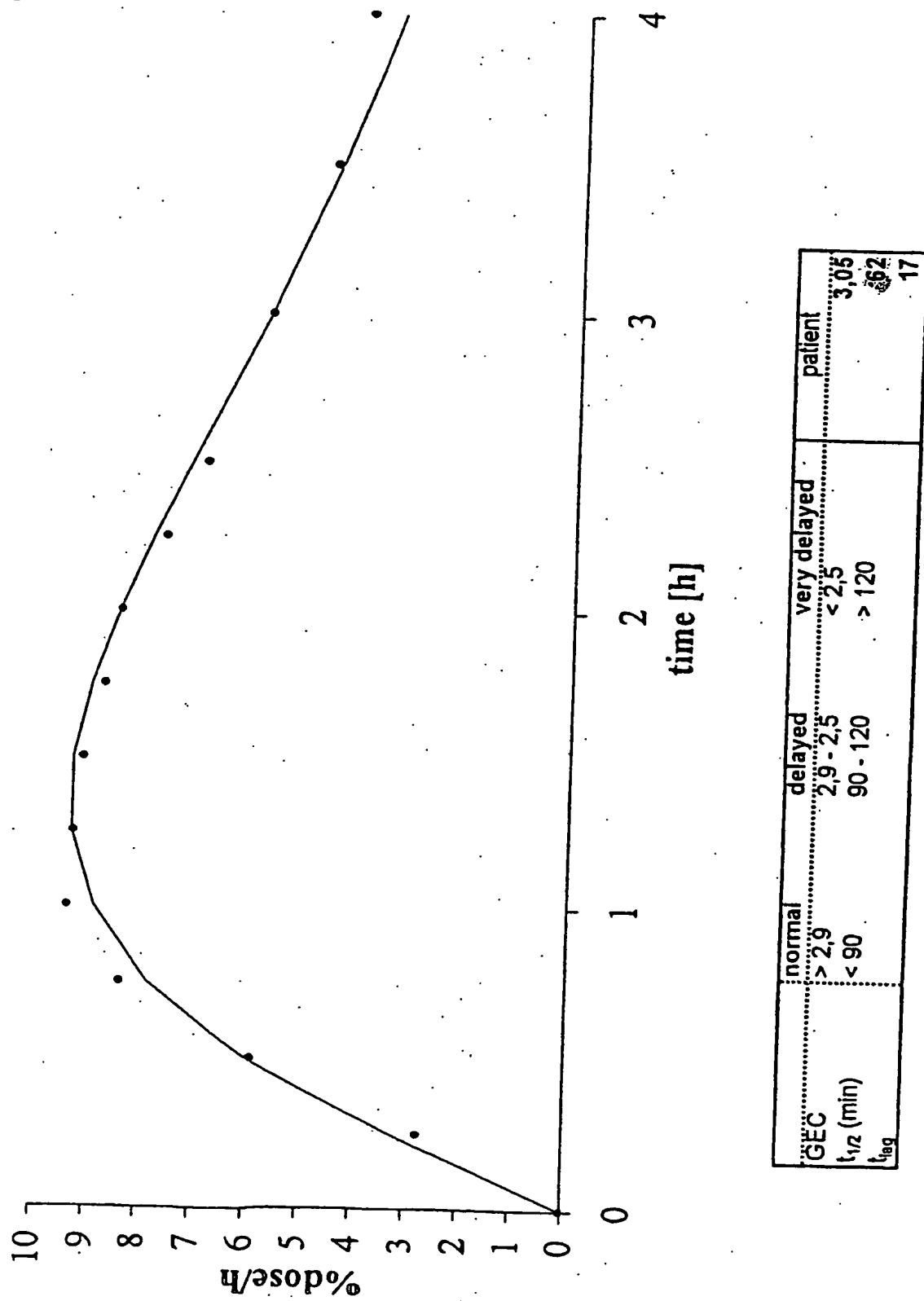


Figure 2

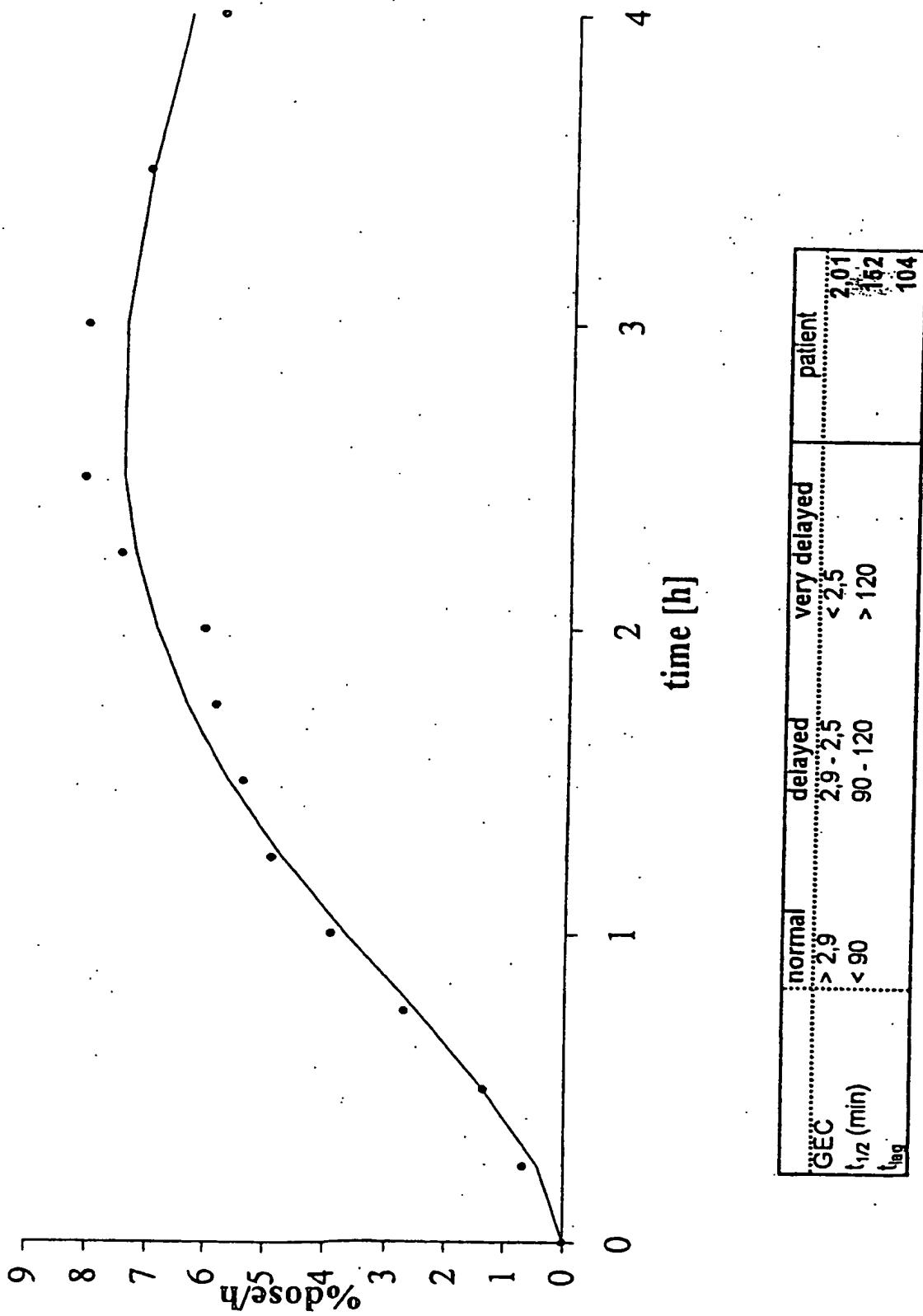


Figure 3

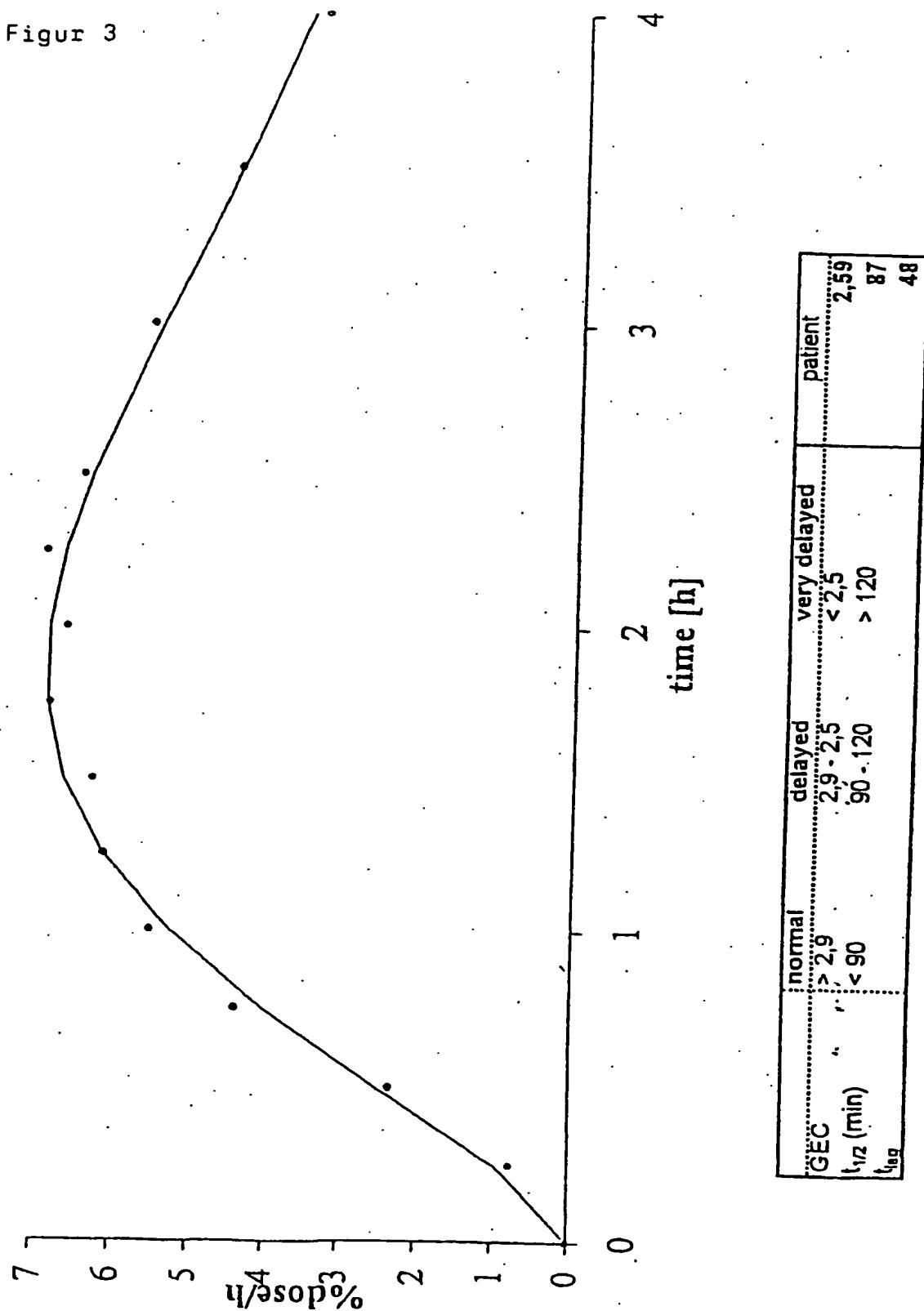


Figure 4

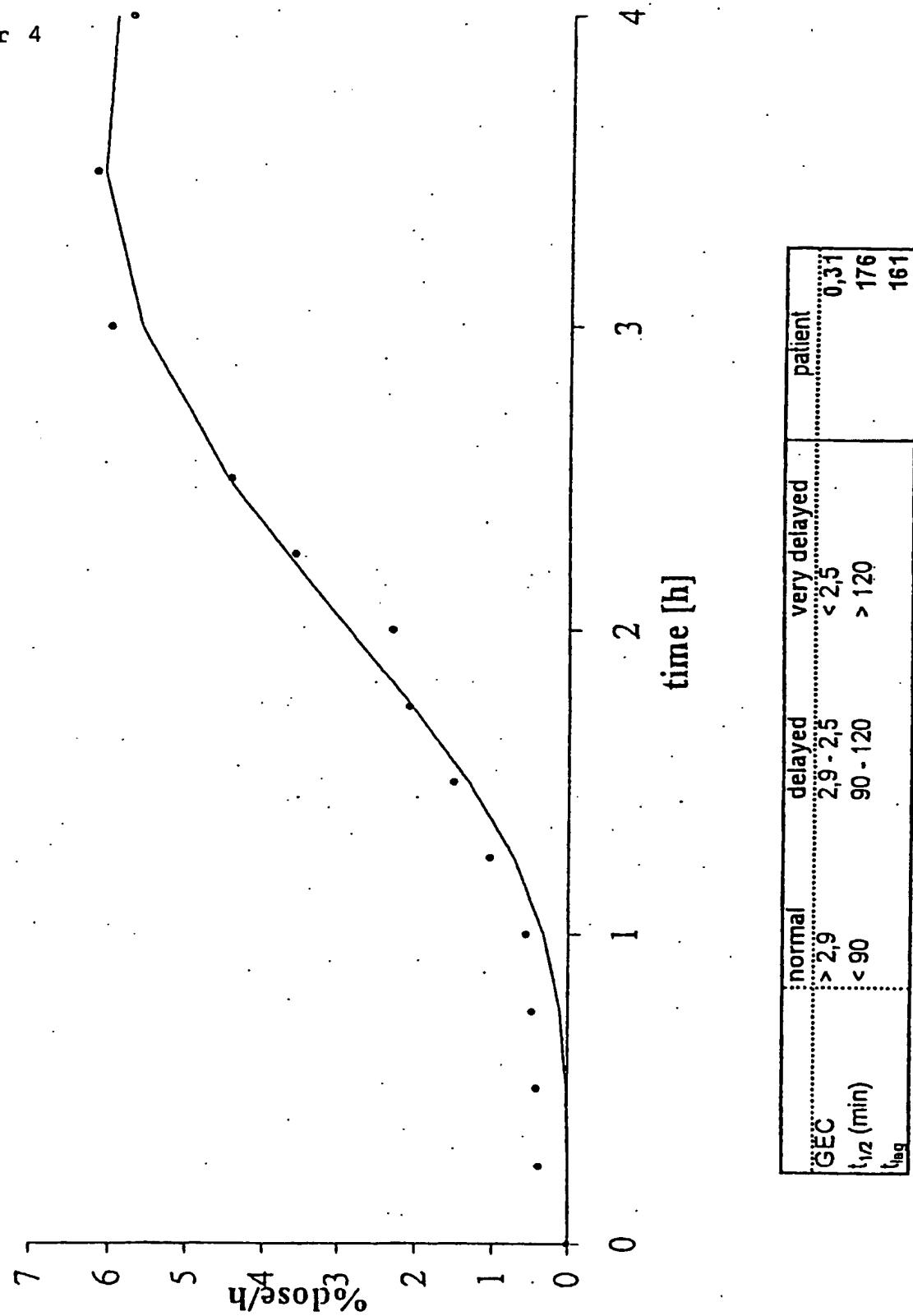
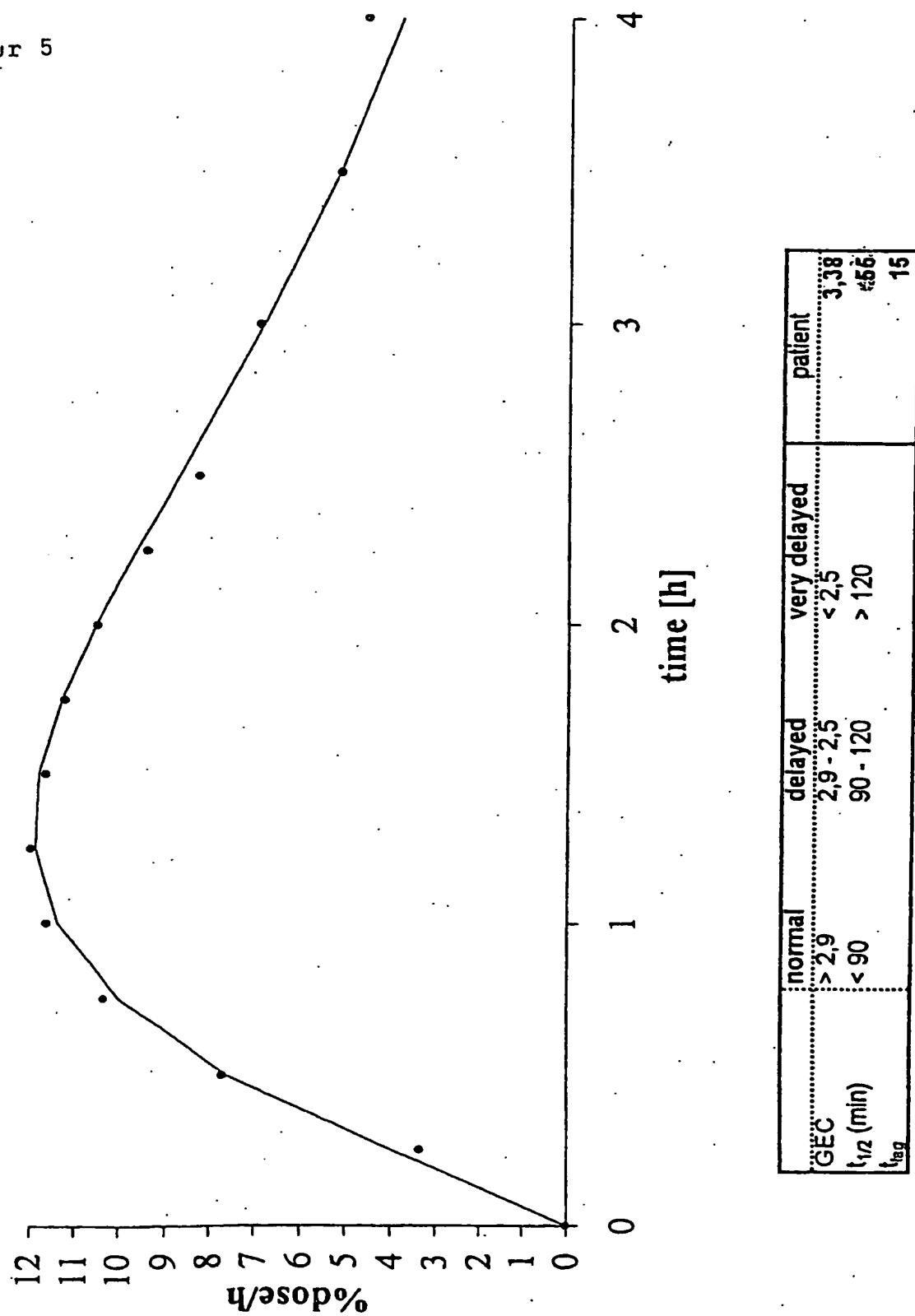


Figure 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11787

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K51/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SCHADEWALDT P ET AL: "APPLICATION OF OSOTOPE-SELECTIVE NONDISPERSIVE INFRARED SPECTROMETRY (IRIS) FOR EVALUATION OF 13C OCTANOIC ACID GASTRIC-EMPTYING BREATH TESTS: COMPARISON WITH ISOTOPE RATIO-MASS SPECTROMETRY (IRMS)" CLINICAL CHEMISTRY, AMERICAN ASSOCIATION FOR CLINICAL CHEMISTRY. WINSTON, US, vol. 43, no. 3, 1997, pages 518-522, XP001018908 ISSN: 0009-9147 page 519, left-hand column, paragraph 4</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1, 2

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 February 2004

Date of mailing of the international search report

02/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wilhelm, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11787

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>JOON SEONG LEE ET AL: "TOWARD OFFICE-BASED MEASUREMENT OF GASTRIC EMPTYING IN SYMPTOMATIC DIABETICS USING ^{13}COCTANOIC ACID BREATH TEST" AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 95, no. 10, October 2000 (2000-10), pages 2751-2761, XP008013990 ISSN: 0002-9270 page 2752, right-hand column, last paragraph -page 2753, left-hand column, paragraph 1</p> <p>---</p>	1,2
X	<p>SYMONDS E L ET AL: "Assessment of gastric emptying in the mouse using the '13C-octanoic acid breath test." CLINICAL AND EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY & PHYSIOLOGY. AUSTRALIA SEP 2000, vol. 27, no. 9, September 2000 (2000-09), pages 671-675, XP002270704 ISSN: 0305-1870 page 671, right-hand column, paragraph 5</p> <p>---</p>	1
A	<p>DUAN L-P ET AL: "INFLUENCE OF CISAPRIDE ON GASTRIC EMPTYING OF SOLIDS AND LIQUIDS MONITORED BY ^{13}C BREATH TESTS" DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES, PLENUM PUBLISHING CO, US, vol. 40, no. 10, October 1995 (1995-10), pages 2200-2206, XP001079012 ISSN: 0163-2116 page 2201, left-hand column, last paragraph -right-hand column, paragraph 1</p> <p>---</p>	1,2
T	<p>KATALOG ALDRICH-ISOTEC, 'Online! XP002270705 USA Retrieved from the Internet: <URL:http://www.sigmaaldrich.com/suite7/Area_of_Interest/Organic__Inorganic_Chemistry/stable_Isotopes__Isotec__Applications/Breath_Test.html> 'retrieved on 2004-02-18! page 2</p> <p>---</p>	1
T	<p>KATALOG CAMBRIDGE ISOTOPE LABS, 'Online! XP002270706 USA Retrieved from the Internet: <URL:http://www.isotope.com/ci1/products/1istproducttypes.cfm?prodtypeid=34> 'retrieved on 2004-02-18! the whole document</p> <p>-----</p>	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

IP/03/11787

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K51/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>SCHADEWALDT P ET AL: "APPLICATION OF OSOTOPE-SELECTIVE NONDISPERSIVE INFRARED SPECTROMETRY (IRIS) FOR EVALUATION OF 13C OCTANOIC ACID GASTRIC-EMPTYING BREATH TESTS: COMPARISON WITH ISOTOPE RATIO-MASS SPECTROMETRY (IRMS)"</p> <p>CLINICAL CHEMISTRY, AMERICAN ASSOCIATION FOR CLINICAL CHEMISTRY. WINSTON, US, Bd. 43, Nr. 3, 1997, Seiten 518-522, XP001018908</p> <p>ISSN: 0009-9147</p> <p>Seite 519, linke Spalte, Absatz 4</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1,2

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
18. Februar 2004	02/03/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Wilhelm, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11787

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOON SEONG LEE ET AL: "TOWARD OFFICE-BASED MEASUREMENT OF GASTRIC EMPTYING IN SYMPTOMATIC DIABETICS USING Ä13C-OCOTANOIC ACID BREATH TEST" AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, NEW YORK, NY, US, Bd. 95, Nr. 10, Oktober 2000 (2000-10), Seiten 2751-2761, XP008013990 ISSN: 0002-9270 Seite 2752, rechte Spalte, letzter Absatz -Seite 2753, linke Spalte, Absatz 1 ---	1,2
X	SYMONDS E L ET AL: "Assessment of gastric emptying in the mouse using the '13C-octanoic acid breath test." CLINICAL AND EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY & PHYSIOLOGY. AUSTRALIA SEP 2000, Bd. 27, Nr. 9, September 2000 (2000-09), Seiten 671-675, XP002270704 ISSN: 0305-1870 Seite 671, rechte Spalte, Absatz 5 ---	1
A	DUAN L-P ET AL: "INFLUENCE OF CISAPRIDE ON GASTRIC EMPTYING OF SOLIDS AND LIQUIDS MONITORED BY 13C BREATH TESTS" DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES, PLENUM PUBLISHING CO, US, Bd. 40, Nr. 10, Oktober 1995 (1995-10), Seiten 2200-2206, XP001079012 ISSN: 0163-2116 Seite 2201, linke Spalte, letzter Absatz -rechte Spalte, Absatz 1 ---	1,2
T	KATALOG ALDRICH-ISOTEC, 'Online! XP002270705 USA Gefunden im Internet: <URL: http://www.sigmaaldrich.com/suite7/Area_of_Interest/Organic_Inorganic_Chemistry/stable_Isotopes_Isotec_Applications/Breath_Test.html > 'gefunden am 2004-02-18! Seite 2 ---	1
T	KATALOG CAMBRIDGE ISOTOPE LABS, 'Online! XP002270706 USA Gefunden im Internet: <URL: http://www.isotope.com/ci1/products/listproducttypes.cfm?prodtypeid=34 > 'gefunden am 2004-02-18! das ganze Dokument -----	1